

## برهم‌کنش الگوهای غذایی با پلی‌مورفیسم ژن‌های ZNT8 و MC4R، در رابطه با خطر سندروم متابولیک و اجزاء آن

دکتر فیروزه حسینی اصفهانی<sup>۱</sup>، دکتر گلاره کوچک پور<sup>۲</sup>، دکتر مریم السادات دانشپور<sup>۳</sup>، دکتر پروین میرمیران<sup>۴</sup>،  
دکتر فریدون عزیزی<sup>۵</sup>

(۱) مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،  
تهران، ایران، (۲) دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران، (۳) مرکز تحقیقات سلوالی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد  
درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (۴) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد  
درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات تغذیه در  
بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر پروین  
میرمیران؛ e-mail: Parvin.mirmiran@gmail.com

### چکیده

مقدمه: با توجه به این که تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی برهم‌کنش الگوهای غذایی با پلی‌مورفیسم ژن‌های ZNT8، MC4R و CCND2 نپرداخته است، این مطالعه مورد – شاهدی با هدف بررسی برهم‌کنش پلی‌مورفیسم‌های در ژن rs12970134 و rs13266634، MC4R در ژن ZNT8 و rs11063069 در ژن CCND2 با الگوهای غذایی در ارتباط با سندروم متابولیک انجام شد. مواد و روش‌ها: ۱۶۳۰ فرد از میان شرکت‌کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. افراد مورد و شاهد از نظر سن، جنس و سال‌های پیگیری جور شدند. الگوهای تغذیه‌ای به روش تحلیل عاملی بر روی ۲۵ گروه غذایی تعیین گردید. پلی‌مورفیسم‌های rs12970134 در ژن ZNT8 و rs13266634 در ژن MC4R به روش ARMS-PCR و Tetra-Primer ARMS-PCR و به روش ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شدند. یافته‌ها: میانگین سنی به ترتیب در افراد گروه مورد و شاهد  $43.3 \pm 11$  و  $44.0 \pm 12$  سال بود. دو الگوی غذایی سالم و غربی شناسایی شدند. شانس ابتلا به سندروم متابولیک در حاملین ال A از پلی‌مورفیسم rs12970134 در چارک چهارم الگوی غذایی غربی ( $OR: 1.71 / 1.04 - 2.41$ ) در مقایسه با سایر گروه‌های ژنوتیپی افزایش یافت. در حاملین ال G از پلی‌مورفیسم rs11063069 در چارک چهارم الگوی غذایی سالم، نسبت شانس برای سندروم متابولیک ( $OR: 0.88 / 0.78 - 1.71$ ) کاهش یافت، در حالی که در افراد با ژنوتیپ AA از پلی‌مورفیسم rs11063069 چنین روندی مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تبعیت از الگوی غذایی سالم و یا غربی به ترتیب می‌تواند اثر پلی‌مورفیسم‌های rs12970134 و rs11063069 بر ابتلا به سندروم متابولیک را تغییر دهد.

**واژگان کلیدی:** سندروم متابولیک، پلی‌مورفیسم، CCND2، ZNT8، MC4R، الگوهای غذایی

دریافت مقاله: ۹۶/۷/۱۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۳/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۷/۳/۲۹

بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن‌ها را افزایش دهد.<sup>۲</sup>

وراثت و تغذیه به عنوان عوامل تاثیرگذار کلیدی بر بروز همزمان اجزای سندروم متابولیک مطرح هستند. اثر الگوهای غذایی در بروز سندروم متابولیک در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است؛ به گونه‌ای که بیک و همکاران<sup>۳</sup> نشان دادند که الگوی غذایی سالم با مصرف انواع

### مقدمه

سندروم متابولیک شامل مجموعه‌ای از عوامل خطرساز بیماری‌های قلبی - عروقی شامل چاقی شکمی، مقاومت انسولینی، دیس‌لیپیدمی (افزایش غلظت تری‌گلیسرید و کاهش غلظت HDL-C سرم) و فشار خون بالا می‌باشد.<sup>۱</sup> مجموعه‌ای از این اختلالات می‌تواند خطر دیابت نوع ۲ و

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش مورد - شاهدی لانه گزیده انجام شد. بدین‌ترتیب که ابتدا از بین افراد شرکت‌کننده در فاز اول (بهمن ۷۷ تا مرداد ۸۰) یا فاز دوم (مهر ۸۰ تا شهریور ۸۴) مطالعه قند و لیپید تهران افراد بزرگتر یا مساوی ۱۸ سال انتخاب شدند (۱۱۰۱ نفر از فاز اول و ۹۸۰۷ نفر از فاز دوم). در ادامه افرادی که در فاز اول و یا دوم مطالعه مبتلا به سندروم متابولیک بودند از مطالعه حذف شدند (۵۲۸۰ نفر). سپس از بین کلیه افرادی که در طی فازهای اول و دوم مطالعه مبتلا به سندروم متابولیک نبوده اما در فازهای بعدی مطالعه (سوم، چهارم و پنجم) مبتلا به سندروم متابولیک شدند (به ترتیب ۹۱۸، ۸۲۷ و ۱۰۵۰ نفر) به طور تصادفی ۱۱۹۸ نفر به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. هر مورد به صورت فردی با شاهد خود از نظر سن (±۵ سال)، جنس، قرار داشتن تحت پوشش مراکز بهداشتی مشابه و طول مدت پیگیری، به صورت تصادفی جور شد. پس از حذف افراد با تاریخچه قلبی - عروقی، کاهش یا افزایش وزن بیشتر از ۵ کیلوگرم در ۶ ماه اخیر، بیماری‌های کلیوی، بارداری یا شیردهی و مصرف داروهای بیماری‌های قلبی عروقی، آنتی کوآگولانت، استروئیدی یا هورمونی، عدم خلوص DNA استخراج شده در حدود  $A_{260}/A_{280} < 1.7$  و افرادی که نسبت انرژی دریافتی گزارش شده آن‌ها به انرژی توصیه شده خارج از محدوده  $\pm 3SD$  بود، در نهایت اطلاعات ۱۶۳۰ نفر (۸۱۷ جفت مورد و شاهد) برای تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرارگرفت. این پژوهش در کمیته اخلاق و شورای پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید (کد اخلاق: ECRIES94-02-15) و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از کلیه شرکت‌کنندگان اخذ گردید.

تمام خانوارهای انتخاب شده جهت مصاحبه، معاینه و بررسی‌های بیوشیمیایی به واحد بررسی قند و چربی‌های خون دعوت شدند. در روز مراجعه ابتدا نمونه خون جهت انجام آزمایشات اخذ شده و سپس پرسش‌نامه‌ای حاوی مشخصات شناسنامه‌ای، سوابق پزشکی، مصرف دارو، مصرف سیگار، وضعیت تحرک بدنی و وضعیت بارداری تکمیل گردید. سپس توسط پزشک مستقر در واحد بررسی قند و چربی‌های خون، فشار خون اندازه‌گیری و ثبت گردید. در مرحله بعد، وزن در محدوده ۱۰۰ گرم و قد در محدوده

میوه‌ها و سبزی‌ها، غلات، ماهی و غذاهای دریایی، مرغ، تخم مرغ، حبوبات و لبنیات می‌تواند تا ۲۴٪ خطر سندروم متابولیک را از پنجک اول به پنجم کاهش دهد.<sup>۳</sup> مطالعات<sup>ii</sup> GWAS نیز نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌ها در ابتلای افراد به سندروم متابولیک یا اجزای آن موثر هستند.<sup>۴</sup> ال A از پلی‌مورفیسم ژن rs17700633 MC4R<sup>iii</sup> به صورت معناداری در ارتباط با چاقی و دیابت نوع ۲ بوده است.<sup>۵</sup> میزان گلوكز پلاسمای ناشتا در حاملین ال C rs13226634 بالاتر بود<sup>۷,۸</sup> و ال G از پلی‌مورفیسم rs11063069 CCND2<sup>iv</sup> واقع در بخش بالا دستی ژن<sup>v</sup> به طور معنی‌داری با بروز دیابت نوع دو مرتبط بوده است (OR=۱/۰۸).<sup>۹</sup>

تناقض در مورد اثر تنوع‌های ژنتیکی ژن‌های ZNT8<sup>v</sup> و CCND2<sup>iv</sup> بر بروز سندروم متابولیک و همچنین ناکارآمدی رژیم غذایی در بهبود این سندروم به مطرح شدن مسئله تعامل بین پلی‌مورفیسم‌ها (rs12970124 و rs11063069) و عوامل رژیم غذایی در ارتباط با سندروم متابولیک و اجزای آن منجر شده است. هرچند اندک مطالعات انجام شده در این زمینه اغلب بر روی برهمکنش مواد مغذی با پلی‌مورفیسم‌ها متمرکز بوده<sup>۱۰,۱۱</sup> و در حال حاضر مطالعه‌ای در زمینه برهمکنش پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های ZNT8 و MC4R با CCND2<sup>v</sup> با رژیم غذایی به صورت جامع، یعنی الگوهای تغذیه‌ای و احتمال خطر سندروم متابولیک وجود ندارد. این در حالی است که اغلب گذاها حاوی مواد مغذی متعددی هستند که با هم اثرات هم افزایی یا آنتاگونیستی داشته و و اصولاً دریافت یک ماده مغذی با دریافت ماده مغذی دیگر همراه است.<sup>۱۲-۱۴</sup> لذا این مطالعه مورد - شاهدی لانه گزیده جور شده در نظر دارد که پس از شناسایی الگوهای غذایی در افراد مبتلا به سندروم متابولیک (گروه مورد) و گروه شاهد در مطالعه کهورت قند و لیپید تهران، برهمکنش الگوهای غذایی را با هریک از پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs11063069، ZNT8 rs13226634 و MC4R rs12970124 در رابطه با خطر سندروم متابولیک و هریک از اجزاء آن را تعیین نماید.

i - Quintile

ii- Genome Wide Association Study

iii - Melanocortin 4 receptor

iv-Cyclin D2

v- Zinc Transporter8

بررسی پلیمورفیسم rs12970134 و rs1326634 با استفاده از روش Tetra-primer Arms-PCR<sup>vii</sup> انجام شد. بررسی rs11063069 به روش Arms-PCR انجام شد و با استفاده از ۳ پرایمر طراحی شده و دستگاه ترموسایکلر (شرکت Corbet استرالیا) صورت پذیرفت. دمای اتصال پرایمرها برای rs12970134، rs1326634 و rs11063069 به ترتیب ۶۴/۸، ۶۲/۱۳ و ۶۲/۵ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA (Statistic/Data analysis 12.0) و SPSS<sup>viii</sup> نسخه ۲۰ انجام گرفت. در پژوهش حاضر سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی - واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از Pearson's chi-squared test نرم‌افزار پاور مارکر و آزمون آزمون Chi-square و تی برای مقایسه فراوانی متغیرهای کیفی و میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال به ترتیب از آزمون Chi-square و تی استفاده شد.

در این مطالعه بررسی آماری داده‌ها بر مبنای "مدل غالب" انجام شد به گونه‌ای که حاملین ال خطر در یک گروه و سایرین در گروه دیگر قرار گیرند. لذا با توجه به پر خطر بودن ال A در rs12970134 و ال G در rs11063069<sup>ix</sup> افراد با ژنتیک‌های حامل ال خطر در یک گروه و افراد هموژیگوت ال در گروه دیگر قرار گرفتند. با توجه به این که در مورد rs1326634 ال خطر همان ال رایج بود<sup>x</sup> آنالیز آماری در هر سه مدل ژنتیکی ممکن انجام شد و در مدل ژنتیکی مغلوب CC (هموزیگوت ال رایج) در مقابله CT+TT نتایج معنی‌داری مشاهده شد.

جهت شناسایی الگوهای غذایی غالب از روش تحلیل عاملی<sup>xi</sup> بر روی داده‌های حاصل از پرسشنامه FFQ<sup>x</sup> استفاده شد. ابتدا اقلام غذایی به ۲۵ گروه غذایی غلات تصفیه شده، غذاهای آماده (فست فود)، میان وعده‌های شور، نوشابه‌ها، تخم مرغ، سبزی‌های برگ سبز، سبزی‌های قرمز - زرد، سبزی‌های نشاسته‌ای، سایر

۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارجاع در محدوده ۱ سانتی‌متر صورت گرفت دریافت‌های غذایی معمول با استفاده از پرسشنامه روا و پایای بسامد خوراک نیمه کمی FFQ<sup>xi</sup> ۱۶۸ موردی ارزیابی شد.<sup>۱۰,۱۱</sup> تکمیل تمامی پرسشنامه‌ها توسط پرسشنامه‌گران مجرب تغذیه انجام گردید. بسامد گزارش شده با توجه به اندازه واحد مورد نظر برای هر قلم غذایی، به دریافت روزانه برحسب گرم تبدیل شد. برای تبدیل اندازه سروینگ‌های غذاهای مصرفی به گرم از مقادیر پیمانه‌های خانگی استفاده شد. در این مطالعه به دلیل کامل نبودن جدول ترکیبات ایرانی از نظر اقلام غذایی و ریزمغذی‌ها، هر ماده غذایی و نوشیدنی از نظر مقدار انرژی و مواد مغذی دریافتی با استفاده از جدول ترکیب غذایی USDA<sup>xii</sup> تجزیه شد<sup>۱۲</sup> و برای اقلامی مانند کشک که در جدول ترکیبات USDA<sup>i</sup> موجود نبودند جدول ترکیبات ایرانی مورد استفاده قرار گرفت.<sup>۱۳</sup> نرم‌افزار طراحی شده برای آنالیز دریافت‌های مواد مغذی، بر پایه Excel است که در آن اقلام غذایی پرسشنامه بسامد خوراک به ریزمغذی‌ها تجزیه می‌گردند.

فعالیت‌های بدنی روزمره با استفاده از پرسشنامه استاندارد فعالیت فیزیکی، توسط کارشناسان آموزش‌دهید برای هر فرد در هر مرحله از مطالعه تکمیل شد. پس از به دست آوردن ساعتی که صرف فعالیت‌های فیزیکی مختلف می‌شود با استفاده از جداول استاندارد منتشر شده، مقدار MET<sup>ii</sup> برای هر فعالیت فیزیکی ثبت گردید. پایایی بالا و روایی نسبی متوسط برای پرسشنامه ترجمه شده به فارسی MAQ<sup>iii</sup> در بزرگسالان تهرانی گزارش شده است.

فاکتورهای بیوشیمیایی مانند: قند خون ناشتا (FBS<sup>iv</sup>، TG<sup>v</sup>، لیپوپروتئین‌های با وزن ملکولی بالا (HDL-C) بر روی سرم این بیماران اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات CV<sup>vi</sup> درون و بین اندازه‌گیری برای قند خون سرم هر دو مورد ۲/۲ درصد و برای تری‌گلیسرید به ترتیب ۱/۶ و ۰/۶ درصد بود.

i -United States Department of Agriculture

ii- Metabolic Equivalent

iii -Modifiable Activity Questionnaire

iv- Fasting Blood Glucose

v -Triglyceride

vi -Coefficient of Variation

vii -Polymerase Chain Reaction

viii -Statistical package for Social Sciences

ix -Factor analysis

x -Food Frequency Questionnaire

### تعريف سندروم متابولیک

با توجه به تعریف ارائه شده توسط ATPIII در این مطالعه افرادی دارای سندروم متابولیک بودند که حداقل سه شاخص از معیارهای سندروم متابولیک به شرح ذیل دارا باشند:<sup>۲۰</sup>

- قند خون ناشتا بالا: بزرگتر مساوی ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای کاهنده قند خون
- تری‌گلیسرید بالا: بزرگتر مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای کاهنده چربی خون
- HDL-C پایین پلاسمای کوچکتر مساوی ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای مردان و کوچکتر مساوی ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای زنان و یا مصرف داروهای کاهنده چربی خون
- افزایش فشارخون: افزایش فشار خون سیستول بزرگتر مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا افزایش فشارخون دیاستول بزرگتر مساوی ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا مصرف داروهای کاهنده فشار خون
- چاقی شکمی: دور کمر بزرگتر مساوی ۹۵ سانتی‌متر برای مردان و زنان مطابق تعریف تعديل شده سندروم متابولیک برای جامعه ایرانی

### یافته‌ها

#### ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

توالی پرایمراهای مورد استفاده و طول قطعات به دست آمده از الکتروفورز در جدول ۱ نمایش داده شده است. جدول ۲ ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه برهمکنش گوهای غذایی را با هر یک از پلی‌مورفیسم‌های ZNT8، rs110۳۰۶۹، CCND2، rs1۳۲۶۶۲۴ و MC4R در ارتباط با سندروم متابولیک و اجزای آن به تفکیک گروه مورد (۸۱۷=تعداد) و شاهد (۸۱۷=تعداد) نشان می‌دهد. اختلاف معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین سنی در ابتدای مطالعه در مردان (مورد:  $۴۱/۸\pm ۱۲$ ، شاهد:  $۴۴/۴\pm ۱۲$ ) و زنان (مورد:  $۴۲/۹\pm ۱۱$ ، شاهد:  $۴۳/۷\pm ۱۱$ ) مشاهده نشد. افراد مورد در ابتدای مطالعه (فاز سوم مطالعه قند و لیپید تهران) میانگین<sup>۱</sup> BMI بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند (۲۸/۱ در مقابل ۲۴/۰ کیلوگرم بر مترمربع).

سبزی‌ها، غلات کامل، میوه‌ها و خشکبار، آب‌میوه‌ها، مرغ، ماهی لبنتیات پر چرب، لبنتیات کم چرب، چربی‌های مایع، چربی‌های جامد، شیرینی‌ها، میان‌وعده‌های شیرین، گوشت قرمنز، اماء و احشاء، مغزها، دانه‌ها و تخمه، قهوه و چای و حبوبات از پیش تعریف شده طبقه‌بندی شدند.

طبقه‌بندی اقلام غذایی به گروه‌های غذایی بر مبنای تشابه مواد مغذی آن‌ها و بر اساس مطالعات قبلی و تعديل آن‌ها بر اساس غذاهای ایرانی صورت گرفت.<sup>۲۱</sup> گروه‌های غذایی دریافتی به روش رگرسیون Residual نسبت به اثری دریافتی تعديل شدند. تحلیل مولفه‌های اصلی به روش PCA با دوران واریماکس (varimax rotation) همراه با آزمون KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) و Bartlett's test of Sphericity بر روی گروه‌های تعديل شده اثری، جهت تعیین گوهای غذایی انجام شد. سپس فاکتورهای حاصله بر مبنای مقادیر ویژه ( $>1$ ) گروه‌های غذایی در آن‌ها مورد قضاؤت قرار گرفتند. بدین‌ترتیب بر اساس بار عاملی اقلام غذایی، نمودار scree-plot و درصد واریانس، دو عامل یا الگو استخراج شد. نامگذاری عامل‌ها بر اساس گروه‌هایی که بیشترین بار مثبت را در هر عامل داشته‌اند، انجام شد. امتیاز هر فرد برای هر الگوی غذایی با محاسبه ترکیب خطی مقادیر استاندارد ۲۵ گروه غذایی با ضرایب حاصل از تحلیل عاملی به دست آمد و سپس نسبت به میانگین و انحراف معیار امتیاز استاندارد شد.

برای تعیین برهمکنش یا اثرمتقابل بین صدک‌های امتیاز گوهای غذایی و پلی‌مورفیسم‌ها در ارتباط با سندروم متابولیک از آزمون تعديل شده با BMI ابتدای مطالعه رگرسیون لجستیک شرطی و سپس آزمون نسبت درستنمایی (مقایسه نسبت درستنمایی در دو مدل با و بدون اثر متقابل) استفاده شد.

برای تعیین نسبت شانس اجزای سندروم متابولیک در گروه‌های ژنوتیپ‌ها و امتیاز گوهای غذایی، از آزمون رگرسیون لجستیک پس از تعديل با BMI ابتدای مطالعه، انرژی دریافتی، سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبل از سیگاری بوده، هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات (کمتر یا مساوی ۱۴ سال و بیشتر از ۱۴ سال) استفاده شد.

شیرینی‌ها، فست فود، روغن‌های جامد، گوشت قرمز، میان وعده‌های شور، غلات تصفیه شده، لبنیات پرچرب، تخم مرغ، چای، قهوه و مرغ بود. این دو الگو جمعاً ۲۱٪ واریانس حاصل از تحلیل عاملی را تشکیل می‌دادند.

#### ارتباط دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان با امتیاز

##### الگوهای غذایی

جدول ۵ دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان بر حسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در مطالعه تعیین برهم‌کنش پلیمورفیسم rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ و rs ۱۳۲۶۶۳۴ با الگوهای غذایی در ارتباط با سندروم متابولیک و اجزای آن را نشان می‌دهد. در الگوی غذایی سالم، کربوهیدرات و انرژی دریافتی از چارک اول به چهارم افزایش معنی‌داری داشت. افراد در چارک چهارم الگوی غذایی سالم حدود ۱۲۰۰ کیلوکالری در روز افزایش دریافت انرژی در مقایسه با افراد در چارک اول داشتند. شرکت‌کنندگان در چارک اول و چهارم الگوی غذایی سالم به ترتیب  $۵۷\pm ۰/۶$  و  $۶۰/۰\pm ۰/۵$  درصد از کل انرژی و  $۶۰/۰\pm ۰/۵$  درصد از کل انرژی از کربوهیدرات دریافت کردند. دریافت اسید چرب اشباع از چارک اول به چهارم الگوی غذایی سالم کاهش داشت.

در الگوی غذایی غربی، انرژی دریافتی از چارک اول به چهارم افزایش معنی‌داری داشت. افراد در چارک چهارم الگوی غذایی غربی حدود ۱۳۰۰ کیلوکالری در روز افزایش دریافت انرژی در مقایسه با افراد در چارک اول را داشتند. علاوه بر این شرکت‌کنندگان در چارک چهارم الگوی غذایی غربی نسبت به چارک اول، چربی کل بیشتر (حدود ۷ درصد از انرژی) و همین‌طور اسید چرب اشباع بیشتری (حدود ۳ درصد از انرژی) دریافت می‌کردند. میزان دریافت اسیدهای چرب با یک باند دوگانه از چارک اول به چارک چهارم الگوی غذایی سالم به طور معنی‌داری کاهش یافت.

برهم‌کنش امتیاز الگوهای غذایی با پلیمورفیسم‌ها rs ۱۳۲۶۶۳۴، rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ در ارتباط با

##### سندروم متابولیک و اجزای آن

جدول ۶ نسبت شناسنامه سندروم متابولیک حاصل از آنالیز رگرسیون تعديل شده شرطی بر حسب چهارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در گروه‌های ژنتوتیپی rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ و rs ۱۳۲۶۶۳۴ نشان می‌دهد. در این مطالعه، برهم‌کنش یا اثر متقابل معنی‌داری بین امتیاز الگوی غذایی غربی و گروه‌های ژنتوتیپی rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ مشاهده شد ( $P=0/۰۴$ ). به گونه‌ای که در حاملین الل خطر

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول باندهای مشاهده شده به کمک الکتروفروز محصول PCR\*

قطعات به دست آمده از الکتروفروز	پرایمرها	پلیمورفیسم
BP۶۱۴ BP۲۷۲ BP۲۹۸	Outer Forward : AGT AAG AGT GAA GAT TTG AGG GAT GGA GA Outer Reverse; TCT CTT CGA GGA GTG TTT GAG TCT GA Inner Forward: ATA CTG ACT CTT ACC AAA CAA AGC ACG AA Inner Reverse AGC ACC CTT CTG ATA AAT CTT TGT TAG C	rs ۱۲۹۷۰۱۳۴
BP۲۹۱ BP۲۴۴ BP۱۰۴	Outher Forward: GAA GTT GGA GTC AGA GCA GTC GCC Outer Reverse; ATC TCA GTG CCT CTT CCT TCA TGG TGA Inner Forward; CTT CTT TAT ، CAA CAG CAG CCC GCC Inner Reverse TCT CCG AAC CAC TAG GCT GTA CCA	rs ۱۳۲۶۶۳۴
BP۲۸۲	Common: AAG CAC ATT GTC TAG TGA TGA AGC ATA Wild Primer: CAG ACA TCC ، AAC CAA CTC GTT ACC A Mutant Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT TAC G	rs ۱۱۰۶۳۰۶۹

\*Polymerase chain reaction

در بین عوامل خطر سندروم متابولیک، غلظت HDL-C پایین (۸۲٪) و چاقی شکمی (۹۲٪) شیوع بالاتری داشتند. انرژی دریافتی شرکت‌کنندگان در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $۲۴۱۴\pm ۱۰۷۲$  و  $۲۴۱۰\pm ۸۷۵$  کیلوکالری در روز بود که اختلاف معنی‌داری نداشت. افراد مورد و شاهد از نظر درصد دریافت درشت‌مغذی‌ها از انرژی دریافتی با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. در مورد هر سه SNP rs 12970134 و rs 13266634 و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنتوتیپ‌ها و الل‌ها در گروه مورد و شاهد وجود نداشت و فراوانی ژنتوتیپ‌ها در مورد هر سه SNP از تعادل هارדי - واینبرگ تبعیت می‌کرد (جدول ۳).

##### الگوهای غذایی در افراد شرکت‌کننده در مطالعه

بر اساس نمودار scree-plot دو الگوی غذایی سالم و غربی استخراج شد. جدول ۴ بار عاملی فاکتورها یا الگوهای غذایی غالب شناسایی شده در جمعیت مورد بررسی را نشان می‌دهد. الگوی غذایی سالم با مشخصه بار عاملی بالا در گروه‌های غذایی انواع سبزی‌ها (نشاسته‌ای و غیرنشاسته‌ای)، حبوبات، لبنیات کم چرب، غلات کامل، روغن‌های مایع، میوه و آبمیوه شناسایی گردید. الگوی غذایی غربی دارای بار عاملی بالا در گروه‌های نوشیدنی‌های شیرین شده،

rs۱۲۹۷۰۱۲۴ (AG+AA)، با افزایش چارکهای الگوی غذایی غربی، شناس سندروم متابولیک افزایش می‌یابد (Ptrend=۰/۰۰۷).

جدول ۲- ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد (تعداد=۸۱۷) و شاهد (تعداد=۸۱۷)\*

P	شاهد	مورد	
(دارای سندروم متابولیک)			(فاقد سندروم متابولیک)
۰/۶۵۱	۴۳/۰۲(۱۲)	۴۳/۳۱(۱۱)	سن (سال)
۰/۲۸۲	۴۴/۴(۱۲)	۴۱/۸(۱۲)	مردان
۰/۱۳۵	۴۲/۷(۱۱)	۴۲/۹(۱۱)	زنان
۰/۲۹۸	۱۷۷(۲۱/۷)	۱۶۹(۲۰/۷)	صرف اخیر سیگار تعداد (درصد)
۰/۸۸۱	۷/۴۶(۱۲)	۷/۳۴(۱۳)	فعالیت فیزیکی (معادل متابولیک/ساعت/هفته)
۰/۱۸۹	۱۱/۹	۹/۵	سطح تحصیلات بالای ۱۴ سال (درصد)
<۰/۰۱	۲۴/۰(۴) <sup>†</sup>	۲۸/۱(۴)	BMI درابتدا مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع)
<۰/۰۱	۱۶/۰ <sup>†</sup>	۴۷/۲	چاقی (درصد)
<۰/۰۱	۸۳/۲(۱۰) <sup>†</sup>	۹۳/۲(۱۱)	دور کمر درابتدا مطالعه (سانتی‌متر)
<۰/۰۱	۵۴/۰ <sup>†</sup>	۹۰/۷	چاقی شکمی (درصد)
<۰/۰۱	۱۱۲/۴(۱۵) <sup>†</sup>	۱۲۱/۸(۱۷)	فشارخون سیستولیک درابتدا مطالعه <sup>‡</sup> (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۱	۷۲/۸(۸) <sup>†</sup>	۹۷/۶(۸)	فشارخون دیاستولیک درابتدا مطالعه (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۱	۲۰/۶ <sup>†</sup>	۵۸/۳	فشار خون (درصد)
<۰/۰۱	۵۸/۹(۹) <sup>†</sup>	۴۴/۸(۱۰)	HDL-C در ابتدای مطالعه
<۰/۰۱	۲۸/۷ <sup>†</sup>	۸۲/۶	HDL-C پایین (درصد)
<۰/۰۱	۱۰۴/۵(۴۲) <sup>†</sup>	۱۷۴/۱(۷۱)	تری‌گلیسیرید در ابتدای مطالعه (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
<۰/۰۱	۱۴ <sup>†</sup>	۶۸	تری‌گلیسیرید بالا (درصد)
<۰/۰۱	۸۷/۱۲	۱۰۹/۹۵(۱۰)	قند خون ناشتا درابتدا مطالعه (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
<۰/۰۱	۲۱/۴ <sup>†</sup>	۷۹/۱	قند خون ناشتا بالا (درصد)
۰/۴۶۱	۲۴۱۴(۱۰۷۲)	۲۴۱۰(۸۷۸)	انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)
۰/۴۳۶	۵۹/۱(۸)	۵۹/۴(۹)	کربو هیدرات دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۵۰۱	۳۰/۱(۸)	۲۹/۹(۷)	چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۱۸۷	۱۰/۱(۳)	۹/۸(۳)	چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۸۱۲	۱۰/۱(۳)	۱۰/۰(۲)	چربی غیر اشباع با یک باند دوگانه (درصد از انرژی)
۰/۰۲	۷/۰۹(۲)	۷/۱۹(۲)	چربی غیر اشباع با چند باند دوگانه (درصد از انرژی)

\* مقادیر میانگین (انحراف معیار) هستند، جز در مواردی که ذکر شده است. P<۰/۰۵<sup>†</sup>

BMI= Body Mass Index, MET-h/wk.: metabolic equivalent- hour per week, HDL-C=High Density Lipoprotein Cholesterol

<sup>‡</sup> در این بررسی فاز سوم مطالعه قند و لپید تهران (۱۳۸۴-۸۶) ابتدای مطالعه در نظر گرفته شده است. اندازه‌گیری متغیر مواجهه اصلی (تفذیه) در زمان وقوع پیامد سندروم متابولیک) در فازهای ۳ یا ۴ یا ۵ می‌باشد.

بدین ترتیب که با افزایش تبعیت از الگوی غذایی سالم در ژنوتیپ‌های AG+GG از پلیمورفیسم rs11063069 نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می‌یابد ( $P_{trend} < 0.01$ ) در حالی‌که در افراد با ژنوتیپ AA از پلیمورفیسم rs11063069 چنین روندی مشاهده نشد ( $P_{trend} = 0.05$ ). در خصوص حاملین ال G از پلیمورفیسم rs11063069 در چارک چهارم الگوی غذایی سالم، نسبت شانس برای سندرم متابولیک ((OR: ۰.۷۸/ ۰.۳۹-۱)) معنی‌دار نیست.

در حالی‌که در افراد با ژنوتیپ GG با افزایش امتیاز الگوی غذایی غربی افزایشی مشاهده نمی‌شود ( $P_{trend} = 0.32$ ). برهم کنش معنی‌داری بین الگوهای غذایی سالم و پلیمورفیسم rs12970134 وجود نداشت. هر چند در این مطالعه برهم کنش یا اثر مقابل معنی‌داری بین امتیاز هیچیک از الگوهای غذایی شناسایی شده و گروه‌های ژنوتیپی rs13266634 مشاهده نشد، تبعیت از الگوی غذایی سالم توانست اثر CCND2 rs11063069 را تعدیل کند ( $P_i = 0.004$ ). ابتلا به سندرم متابولیک را تعديل کرد.

**جدول ۳ - فراوانی الها و ژنوتیپ‌های rs11063069، rs13266634، rs12970134 و rs12970134 در افراد شرکت‌کننده به تفکیک گروه مورد و شاهد**

پلیمورفیسم*	شاهد			مورد			ژنوتیپ rs12970134
	تعادل هاردی-واینبرگ	n	%	تعادل هاردی-واینبرگ	n	%	
rs12970134							
GG	p=0.64	۲۳۰	۴۰/۵	p=0.61	۲۹۷	۳۶/۴	
GA	$\chi^2=0.01$	۲۷۸	۴۶/۶	$\chi^2=0.2$	۲۹۵	۴۸/۵	
AA		۱۰۷	۱۳/۱		۱۲۳	۱۵/۱	
ژنوتیپ rs13266634							
TT	p=0.76	۵۲	۶/۴	p=0.77	۳۹	۴/۸	
CT	$\chi^2=0.23$	۲۹۶	۳۶/۲	$\chi^2=0.23$	۲۹۲	۳۵/۷	
CC		۴۶۹	۵۷/۴		۴۸۶	۵۹/۵	
ژنوتیپ rs11063069							
AA	p=0.81	۶۴۴	۶۶/۱	p=0.88	۶۴۰	۶۵/۷	
AG	$\chi^2=0.30$	۲۹۵	۳۰/۳	$\chi^2=0.71$	۳۰۴	۳۱/۲	
GG		۳۵	۳/۶		۳۰	۲/۱	
الل rs12970134							
G		۱۰۲۸	۶۳		۹۸۹	۶۰	
A		۵۹۲	۳۶		۶۴۱	۳۹	
الل rs13266634							
T		۴۰۰	۰/۲۴		۳۷۰	۰/۲۲	
C		۱۲۲۲	۰/۷۵		۱۲۶۴	۰/۷۷	
الل rs11063069							
A		۱۵۸۴	۰/۸۱		۱۵۸۳	۰/۸۱	
G		۳۶۴	۰/۱۸		۳۶۵	۰/۱۸	

\* فراوانی الها و ژنوتیپ‌ها در گروه مورد (مبتلا به سندرم متابولیک) و شاهد (بدون سندرم متابولیک) برای هر سه پلیمورفیسم تقاضوت معنی‌داری نداشت. فراوانی ژنوتیپ‌ها در مورد هر سه SNP، از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کرد.

لذا نسبت شانس در این گروه نسبت به گروه رفرانس پایین نیست اما شانس در این گروه نسبت به سایر چارکهای تغذیه سالم کاهش یافته است. برهمکنش معنی‌داری بین الگوهای غذایی غربی و پلیمورفیسم

۱۱۰۶۳۰۱۸ وجود نداشت. از آنجایی‌که در این مطالعه تنها برهمکنش با سه پلیمورفیسم بررسی شده و در اکثر موارد p value کمتر از ۰/۰۱ بوده است نیازی به تعديل P-Value برای تمام پلیمورفیسم‌ها نیست.

جدول ۴- بار عاملی الگوهای غذایی شناسایی شده در شرکت‌کنندگان در مطالعه<sup>†\*</sup>

گروه‌های غذایی	الگوهای غذایی	سالم	غربی
نوشابه		۰/۵۷	
شیرینی‌ها		۰/۵۵	
فست فودها		۰/۵۰	
روغن جامد		۰/۴۵	
گوشت قرمز		۰/۴۵	
میان و عده‌های شور		۰/۴۴	
غلات تصفیه شده		۰/۴۴	
لبنیات پر چرب		۰/۳۹	
تخم مرغ		۰/۳۶	
چای و قهوه		۰/۳۲	
مرغ		۰/۲۵	
سبزی غیر نشاسته‌ای		۰/۶۵	
سبزی نشاسته‌ای		۰/۶۱	
حبوبات		۰/۵۸	
لبنیات کم چرب		۰/۴۶	
غلات کامل		۰/۴۳	
آبمیوه		۰/۴۱	۰/۲۱
روغن مایع		۰/۳۴	۰/۲۱
میوه‌ها		۰/۲۶	
ماهی			
مغزها			
درصد جمعی واریانس (%)		۱۰/۳۶	۱۱/۱۸

\* مقادیر بار عاملی الگوهای غذایی از آنالیز تحلیل عاملی (factor analysis) به دست آمداند. مقادیر بار عاملی بین ۰/۰۰ تا ۰/۲ برای آسانی جدول نمایش داده شده‌اند. <sup>†</sup>Eigenvalues>1, KMO:0.75 ,P value for Bartlett's Test of Sphericity <0.001

جدول ۵- دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان بر حسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی

الگوی غذایی غربی								الگوی غذایی سالم <sup>†</sup>								دریافت‌های غذایی
P	چارک ۴ (n=۳۸۹)	چارک ۳ (n=۴۰۵)	چارک ۲ (n=۴۱۳)	چارک ۱ <sup>*</sup> (n=۴۲۳)	P	چارک ۴ (n=۴۱۹)	چارک ۳ (n=۴۱۳)	چارک ۲ (n=۳۹۸)	چارک ۱ <sup>*</sup> (n=۴۰۰)							
<0.001	۲۲۱۳ (۶۱)	۲۵۰۱ (۵۹)	۲۱۸۸ (۶۰)	۱۹۵۲ (۶۱)	<0.001	۳۱۲۱ (۶۲)	۲۴۲۷ (۶۱)	۲۰۸۲ (۶۳)	۱۹۰۹ (۶۶) <sup>†</sup>							
										انرژی (کیلوکالری در روز)						
0.056	۵۸/۶(۰/۰)	۵۸/۸(۰/۰)	۵۸/۰(۰/۰)	۵۸/۴(۰/۰)	<0.001	۶۰/۳(۰/۰)	۵۹/۳(۰/۰)	۵۸/۱(۰/۰)	۵۷/۶(۰/۰)	کربوهیدرات (درصد از انرژی)						
<0.001	۳۳/۵(۰/۰)	۳۰/۲(۰/۰)	۲۸/۱(۰/۰)	۲۶/۶(۰/۰)	0.07	۳۰/۳(۰/۰)	۲۹/۷(۰/۰)	۲۹/۹(۰/۰)	۲۸/۹(۰/۰)	چربی (درصد از انرژی)						
<0.001	۱۱/۳(۰/۲)	۱۰/۲(۰/۲)	۹/۴(۰/۲)	۸/۵(۰/۲)	0.03	۹/۳(۰/۲)	۹/۷(۰/۲)	۹/۶(۰/۲)	۱۰/۱(۰/۲)	<sup>‡</sup> SFA (درصد از انرژی)						
0.041	۹/۶(۰/۰)	۹/۱(۰/۰)	۹/۹(۰/۰)	۱۱/۲(۰/۰)	0.4	۱۰/۰(۰/۰)	۹/۷(۰/۰)	۹/۹(۰/۰)	۹/۶(۰/۰)	<sup>§</sup> MUFA (درصد از انرژی)						
0.895	۶/۱(۰/۰)	۶/۰(۰/۰)	۵/۹(۰/۰)	۶/۰(۰/۰)	0.65	۵/۵(۰/۰)	۵/۳(۰/۰)	۵/۶(۰/۰)	۵/۴(۰/۰)	<sup>¶</sup> PUFA (درصد از انرژی)						

<sup>\*</sup> چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی، <sup>†</sup> الگوهای غذایی سالم و غربی، مقادیر (SE) mean هستند که برای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبلاً سیگاری بوده و هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات (کمتر مساوی ۱۴ سال و بیشتر از ۱۴ سال) تعديل شده‌اند. <sup>‡</sup> Saturated fatty acids = SFA <sup>§</sup> Mono-unsaturated fatty acids = MUFA <sup>¶</sup> Poly- unsaturated fatty acids = PUFA اسید چرب غیراشبع با یک باند دوگانه، اسید چرب غیراشبع با چند باند دوگانه

جدول ۶- مقادیر تعديل شده نسبت شانس (95% CI)<sup>\*</sup> سندروم متابولیک بر حسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در گروه‌های ژنتیکی پلی‌مورفیسم‌های ZNT8 و CCND2 و MC4R (تعداد=۱۶۳۰)

الکوی غذایی غربی					الکوی غذایی سالم					ژنوتیپ
<sup>‡</sup> P	چارک ۴	چارک ۳	چارک ۲	چارک ۱	P	چارک ۴	چارک ۳	چارک ۲	چارک ۱	
Pi=../.4					Pi=../.82					rs12970134
.۰/۳۲۲	۱/۴۱	۱/۲۱	۱/۲۷	۱	C.۰/۹۲۸	۰/۸۹	۱/۲۰	۱/۱۶	۱	MC4R GG
	(۰/۷۷-۲/۱۷)	(۰/۰۹-۲/۱۱)	(۰/۷۷-۲/۴۵)			(۰/۰۱-۱/۰۳)	(۰/۶۷-۲/۱۳)	(۰/۶۸-۱/۳۷)		
.۰/۰۰۷	۱/۷۱	۱/۴۹	۱/۲۵	.۰/۷۵	C.۰/۴۰۱	۱/۲۹	۱/۲۱	۱/۱۵	.۰/۸۷	AG+AA
	(۰/۰۴-۲/۴۱)	(۰/۸۷-۲/۵۳)	(۰/۷۵-۲/۰۸)	(۰/۴۱-۱/۳۵)		(۰/۷۷-۲/۱۷)	(۰/۷۴-۲/۰۸)	(۰/۶۸-۱/۹۴)	(۰/۴۹-۱/۵۴)	
Pi=../.74					Pi=../.21					ZNT8 rs12266624
.۰/۴۲۳	۱/۵۲	۱/۶۰	۱/۴۴	۱/۵۰	.۰/۰۳۴	۱/۳۹	۱/۱۸	۱/۳۵	۱/۲۶	CC
	(۰/۹۲-۲/۵۰)	(۰/۹۸-۲/۶۱)	(۰/۸۸-۲/۳۶)	(۰/۸۹-۲/۵۳)		(۰/۸۶-۲/۲۶)	(۰/۷۱-۱/۹۴)	(۰/۸۴-۲/۱۵)	(۰/۶۷-۲/۰۸)	
.۰/۳۴۹	۱	.۰/۹۷	۱/۰۴	۱/۴۵	.۰/۸۰۴	۱	۱/۲۶	.۰/۹۰	۱/۱۴	CT+TT
	(۰/۰۰-۱/۶۸)	(۰/۹۲-۲/۷۰)	(۰/۸۴-۲/۴۹)			(۰/۷۵-۲/۱۲۴)	(۰/۰۲-۱/۰۳)	(۰/۶۷-۱/۹۴)		
Pi=../.2.					Pi=../.004					CCND2 rs11063079
.۰/۸۰۷	۱/۱۱	.۰/۷۰	.۰/۹۱	۱	.۰/۰۴۱	۱/۱۰	۱/۱۹	۱/۲۲	۱	AA
	(۰/۷۴-۱/۶۶)	(۰/۰۰-۱/۱۱)	(۰/۶۱-۱/۳۵)			(۰/۶۸-۱/۳۹)	(۰/۸۰-۱/۵۱)	(۰/۸۶-۱/۴۸)		
.۰/۱۴۲	.۰/۷۴	.۰/۸۲	.۰/۹۲	.۰/۸۲	< .۰/۰۱	.۰/۸۸	۱/۹۹	۲/۴۴	۳/۰۱	AG+GG
	(۰/۴۵-۱/۱۹)	(۰/۰۱-۱/۳۴)	(۰/۰۵۸-۱/۴۷)	(۰/۰۵۱-۱/۳۲)		(۰/۳۹-۱/۷۸)	(۱/۲۳-۲/۵۴)	(۱/۴۶-۴/۵۰)	(۱/۹۵-۶/۱۹)	

\* OR با استفاده از مدل رگرسیونی شرطی محاسبه و برای BMI ابتدای مطالعه تعديل شده است. <sup>†</sup> افراد شرکت‌کننده در ۸ گروه برطبق چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی و مدل ژنتیکی طبقه‌بندی شده‌اند.<sup>‡</sup> Ptrend در چارک‌ها و Pi=P interaction

رژیم غذایی پر چرب می‌تواند از طریق مسیرهای اپیژنتیکی با تغییر میزان متیلاسیون ژن MC4R در خاموش شدن این ژن نقش داشته باشد<sup>۲۴</sup> و در آخر در چندین مطالعه، رژیم غذایی پر چرب توانسته است بیان ژنتیکی ژن MC4R را تغییر دهد، به گونه‌ای که مواجهه با رژیم پر چرب در رت‌ها منجر به کاهش میزان mRNA مربوط به MC4R شد.<sup>۲۵,۲۶</sup> تاکنون هیچ مطالعه‌ای ارتباط متقابل الگوهای غذایی و پلیمورفیسم<sup>۲۷</sup> را بر اجزا سندروم متابولیک بررسی نکرده است و اغلب مطالعات به بررسی یک یا چند نوترینت (روی و منیزیم) پرداخته‌اند. عدم مشاهده‌ی اثر متقابل این پلیمورفیسم<sup>۲۸</sup> و الگوهای غذایی می‌تواند به این دلیل باشد که تغییرات در اجزای سندروم متابولیک در پاسخ به تغییرات رژیمی، تحت کنترل چند ژن است که غالباً هر ژن سهم اندکی در ایجاد این تغییرات دارد و در آنالیزهایی که به بررسی اثر یا ارتباط یک ژن در مطالعات برهم کنش ژن - رژیم غذایی پرداخته شده، ممکن است این ارتباط مشاهده نشود.

در این مطالعه الگوی غذایی سالم دارای بار عاملی بالا در گروه‌های غذایی انواع سبزی‌ها و میوه‌ها است و از آنجا که مطالعات در گذشته هم نشان داده مصرف میوه و سبزی باعث کاهش شانس ابتلا به سندروم متابولیک می‌شود،<sup>۲۷</sup> می‌توان گفت مصرف این گروه‌هایی غذایی (انواع سبزی‌ها و میوه) توسط حاملین الی پر خطر<sup>۲۹</sup> باعث کاهش ابتلا به سندروم متابولیک در آن‌ها شده است. به نظر می‌رسد که در افراد دارای چنین ساختار ژنتیکی (AG/GG)، کیفیت رژیم غذایی بیشتر از میزان کالری دریافتی اهمیت دارد؛ به عبارت دیگر هر چند در این مطالعه از چارک اول به چارک چهارم الگوی غذایی سالم، میزان انرژی دریافتی افزایش می‌یابد، میزان دریافت گروه‌های میوه و سبزی هم افزایش می‌یابد، در نهایت شانس ابتلا به سندروم متابولیک در این گروه ژنتیکی کاهش یافته است. این یافته می‌تواند تناظر بین نتایج مطالعاتی که ارتباط مصرف الگوهای غذایی سالم و شانس ابتلا به سندروم متابولیک را بررسی کرده‌اند را توجیه کند. در مطالعه اسماعیل‌زاده و همکاران الگوی غذایی سالم (سرشار از میوه‌ها، گوجه‌فرنگی، مرغ، حبوبات، سبزی‌جات برگی و کامی، چای، آب‌میوه و غلات کامل) با خطر کمتر مقاومت انسولینی همراه بود ولی این ارتباط در مطالعه لوتستی و همکاران<sup>۲۸ii</sup> و همین‌طور در مطالعه گوتیرز و همکاران<sup>۲۰,۲۹</sup> مشاهده نشد.

## بحث

در این مطالعه مورد شاهدی، دو الگوی غذایی سالم و غربی در ۱۶۳۴ نفر از بزرگسالان تهرانی شناسایی و تعریف شد و برهم‌کنش آن‌ها با پلیمورفیسم‌های<sup>۲۸</sup> S12970134 و S12970134 در ارتباط با سندروم متابولیک و اجزای آن مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه هر چند هیچ برهم‌کنشی بین الگوی غذایی سالم و پلیمورفیسم<sup>۲۸</sup> وجود نداشت، ولی تبعیت افراد از الگوی غذایی غربی توانست ارتباط بین S12970134 و ابتلا به سندروم متابولیک را تغییر دهد. به گونه‌ای که در حاملین الی A، با افزایش امتیاز الگوی غذایی غربی از چارک اول به چارک چهارم شанс ابتلا به سندروم متابولیک افزایش یافت. برهم‌کنش بین ژن MC4R و الگوهای غذایی توسط آزورین و همکاران<sup>۱</sup> هم گزارش شده است. در این مطالعه تبعیت از الگوی غذایی مدیترانه‌ای به عنوان مدلی از الگوی غذایی سالم در کاهش خطر دیابت تیپ دو در حاملین الی پر خطر S12970134 موثر بود.<sup>۳۰</sup> اثر تعديل‌کننده‌ی الگوی غذایی مدیترانه‌ای در مطالعه آزورین و همکاران را می‌توان به میزان زیاد روغن زیتون، مغزها و ماهی در این الگوی غذایی نسبت داد ولی این گروه‌های غذایی (روغن زیتون، مغزها و ماهی) در الگوهای استخراج شده در مطالعه حاضر با افزایش عاملی ناچیزی بوده‌اند. از طرفی در مطالعه حاضر با افزایش پیروی از الگوی غذایی سالم میزان انرژی دریافتی از چارک اول به چارک چهارم افزایش یافت و به نظر می‌رسد افزایش انرژی دریافتی همراه با افزایش پیروی از الگوی غذایی سالم موجب تخفیف یا کاهش اثر الگوی غذایی بر پیامدهای اجزای سندروم متابولیک شده است. لبنتیات پرچرب ممکن است به عنوان دلیلی برای مشاهده برهم‌کنش بین S12970134 و الگوی غذایی غربی در این مطالعه مطرح باشد. چندین مکانیسم می‌تواند نقش دریافت چربی در تشید اثرات ژنتیکی پر خطر<sup>۳۱</sup> در بروز سندروم متابولیک را توجیه کند. از آن جا که MC4R به دنبال هورمون‌های عامل بی‌اشتهایی، انسولین و لپتین فعل می‌شود، افزایش دریافت چربی با افزایش التهاب در هیپوتalamوس و در نهایت ایجاد مقاومت به لپتین و انسولین منجر به کاهش عملکرد MC4R می‌شود.<sup>۳۲</sup> علاوه بر این مطالعات حیوانی نشان داده است که

اما این مطالعه محدودیت‌هایی هم دارد، الگوهای غذایی در این مطالعه تنها با توجه به دریافت‌های غذایی استخراج شده‌اند و داده‌ای در مورد عادات غذایی مانند الگوی وعده‌ها و میان وعده‌ها در دسترس نبود. همچنین امکان تعیین یافته‌های الگوهای غذایی به کل جامعه ایرانی نیست، زیرا در ایران قومیت‌های متفاوت با خصوصیات اقتصادی اجتماعی متفاوت زندگی می‌کنند، در حالی‌که این مطالعه فقط روی منطقه ۱۳ تهران انجام شده است.

در مجموع بر اساس یافته‌های به دست آمده از این پژوهش به نظر می‌رسد که افراد حامل الال پر خطر rs12970134 (الل A) به متظور کاهش ابتلا به سندروم متابولیک از الگوهای غذایی غربی پرهیز کنند از سوی دیگر در تعیت از الگوی غذایی سالم می‌تواند به عنوان یک استراتژی جهت جلوگیری از ابتلا به سندروم متابولیک در افراد دارای الال پر خطر rs11063069 (الل G) مد نظر قرار گیرد.

فوائد مصرف میوه و سبزی در کاهش سندروم متابولیک را می‌توان به وجود مقادیر زیاد پتاسیم، فیبر و منیزیم در این گروه از مواد غذایی و همین‌طور خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها نسبت داد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به وجود مورد و شاهد جور شده با آن از افراد با خصوصیات دموگرافیکی متفاوت و همچنین استفاده از آنالیز الگوهای غذایی برای یافتن بهتر ارتباط متقابل ترکیب کل رژیم غذایی و زمینه ژنتیکی با پیامد سندروم متابولیک اشاره کرد. در این مطالعه با حذف افرادی که در طی ۶ ماه اخیر به علت ابتلا به اجزای سندروم متابولیک، تغییراتی در رژیم غذایی خود داشتند، احتمال شرکت افراد با استفاده از سه SNP مختلف که هر کدام از سه جنبه مختلف به سندروم متابولیک مرتبط هستند (نقش rs12970134 بر rs13266634 و نقش ۱۱۰۶۳۰۶۹ rs در تنظیم تقسیم سلولی) هم از نقاط قوت این پژوهش است.

## References

1. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
4. DeMenna J, Puppala S, Chittoor G, Schneider J, Kim JY, Shaibi GQ, et al. Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona Insulin Resistance registry: a focus on Mexican American families in the Southwest. *Hum Hered* 2014; 78: 47-58.
5. Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sorensen TI, Sandbaek A, et al. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes* 2009; 58: 757-64.
6. Tschritter O, Haupt A, Preissl H, Ketterer C, Hennige AM, Sartorius T, et al. An Obesity Risk SNP (rs17782313) near the MC4R Gene Is Associated with Cerebrocortical Insulin Resistance in Humans. *J Obes* 2011; 2011: 283153.
7. Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Hou X, et al. Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 are associated with glucose metabolism in the Chinese. *PLoS One* 2010; 5: e15542.
8. Rees SD, Hydrie MZ, O'Hare JP, Kumar S, Shera AS, Basit A, et al. Effects of 16 genetic variants on fasting glucose and type 2 diabetes in South Asians: ADCY5 and GLIS3 variants may predispose to type 2 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e24710.
9. Mehta NN. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 708-10.
10. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294: 2455-64.
11. Shah M, Adams-Huet B, Bantle JP, Henry RR, Griver KA, Raatz SK, et al. Effect of a high-carbohydrate versus a high-cis-monounsaturated fat diet on blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2607-12.
12. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3-9.
13. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1-2.
14. Slattery ML. Defining dietary consumption: is the sum greater than its parts? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 14-5.
15. Esfahani FH, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Epidemiol* 2010; 20: 150-8.
16. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr* 2010; 13: 654-62.
17. Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, et al. Resistance exercise

- enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr* 2012; 108: 1780-8.
18. Azar M. Food Composition Table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute, University. SB.
19. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981-90.
20. Hosseini-Esfahani F, Djazaieri SA, Mirmiran P, Mehrabi Y, Azizi F. Which food patterns are predictors of obesity in Iranian adults? *J Nutr Educ Behav* 2012;44: 564-73.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e149-61.
22. Ortega-Azorin C, Sorli JV, Asensio EM, Coltell O, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 137.
23. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; 145: 4880-9.
24. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet* 2010; 51: 193-7.
25. Gutierrez-Aguilar R, Kim DH, Woods SC, Seeley RJ. Expression of new loci associated with obesity in diet-induced obese rats: from genetics to physiology. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 306-12.
26. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* 2009; 4: e6259.
27. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1489-97.
28. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008; 117: 754-61.
29. Denova-Gutierrez E, Castanon S, Talavera JO, Gallegos-Carrillo K, Flores M, Dosamantes-Carrasco D, et al. Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in an urban Mexican population. *J Nutr* 2010; 140: 1855-63.

***Original Article***

# Dietary Pattern Interactions with Polymorphisms of CCND2, ZNT8 and MC4R Genes, in Relation to Risk of Metabolic Syndrome and its Components

Hosseini-Esfahani F<sup>1</sup>, Koochakpoor G<sup>2</sup>, Daneshpour MS<sup>3</sup>, Mirmiran P<sup>1</sup>, Azizi F<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>2</sup>Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran, <sup>3</sup>Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>4</sup>Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: [mirmiran@endocrine.ac.ir](mailto:mirmiran@endocrine.ac.ir)

Received: 02/10/2017 Accepted: 19/06/2018

**Abstract**

**Introduction:** Few studies have investigated the interaction of food patterns with polymorphisms of the MC4R, ZNT8, and CCND2 genes. This study was performed to evaluate the interaction between MC4R rs12970134, ZNT8 rs13266634 and CCND2 rs11063069, polymorphisms and dietary patterns, in relation to MetS. **Materials and Methods:** A total of 1630 subjects were selected from participants of the Tehran Lipid and Glucose Study. The cases and controls were matched by age, gender and the years of follow-up. Dietary intakes were obtained using a valid and reliable semi-quantitative food frequency questionnaire. Dietary patterns were determined using factor analysis on 25 food groups. MC4R rs12970134 and ZNT8 rs13266634 polymorphisms were genotyped by Tetra-Primer ARMS-PCR Analysis, and CCND2 rs11063069 by the ARMS-PCR Analysis. **Results:** The mean ages were  $43.3 \pm 11$  and  $43.03 \pm 12$  years in cases and controls, respectively. Two healthy and western dietary patterns were identified. MetS risk increased in the fourth quartile of western dietary pattern scores, in A allele carriers of rs12970134 (OR: 1.71 (1.04-2.41), compared to other genotypes. This risk decreased in the fourth quartile of healthy dietary pattern scores in G allele carriers of rs11063069 (OR: 0.88(0.39-1.78), P trend<0.01). However, this trend was not observed in the AA genotype of rs11063069. **Conclusion:** According to the results of this study, adherence to healthy or western food patterns could respectively alter the effects of 12970134rs and 11063069rs polymorphisms, on the development of metabolic syndrome.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Polymorphisms, MC4R, ZNT8, CCND2, Dietary pattern